



Возможности применения левосимендана для лечения декомпенсированной сердечной недостаточности

И.В. КОСИЦЫНА, А.В. ГОЛУБЕВ, Т.М. УСКАЧ,
д.м.н., проф. С.Н. ТЕРЕЩЕНКО

Проблема декомпенсированной сердечной недостаточности (СН) остается на сегодняшний день все еще нерешенной. Актуальность вопроса обусловлена высокой распространенностью данного синдрома.

Согласно данным исследования ЭПОХА-ХСН, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III–IV функционального класса (ФК) по классификации NYHA страдают 3,4 млн человек в мире [1]. Прогноз заболевания, несмотря на позитивное влияние ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, бета-адреноблокаторов, антагонистов альдостерона [10, 16, 32, 35], также остается неблагоприятным. Так, по данным 20-летнего наблюдения, однолетняя смертность больных с клинически выраженной СН достигает 26–29% [2]. Во Фремингемском исследовании было показано, что в течение 5 лет после постановки диагноза умирает 75% мужчин с ХСН и 62% женщин, причем декомпенсация СН сама по себе является одной из причин смерти при ХСН [34]. Выбор тактики лечения при декомпенсации ХСН зачастую представляет большие трудности. Выраженные нарушения сократительной способности миокарда у данных больных приводят к значимому снижению сердечного выброса и гипотонии. Кроме того, у определенного количества пациентов развивается рефрактерность к диуретикам. Этот син-

дром отмечен примерно у 25–30% больных, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН [14]. Данное состояние является причиной увеличения частоты и длительности госпитализаций, сокращения межгоспитального периода и ухудшения прогноза. В регистре ADHERE (The Acute Decompensated Heart Failure National Registry) было показано, что большинство госпитализаций по поводу декомпенсации СН связано именно с неэффективностью оральных диуретиков [6]. Для лечения декомпенсированной СН с низким сердечным выбросом и рефрактерностью к диуретикам на сегодняшний день предложены немедикаментозные методы, включая изолированную ультрафильтрацию, гемодиализ [12, 15], усиленную наружную контрпульсацию, экстракорпоральную мембранную оксигенацию, миниинвазивные насосы [5]. Однако все эти методы в повседневной клинической практике недоступны для большинства пациентов. Альтернативой может быть применение негликозидных инотропных средств [4], поэтому при декомпенсации СН у больных с низким сердечным выбросом, не связанным с гиповолемией, при гипотонии, при

наличии рефрактерности к диуретикам показана терапия с включением инотропных препаратов – добутамина, допамина, левосимендана [3, 6, 10, 13].

История применения инотропных средств начинается с использования гликозидных препаратов. На настоящий момент гликозидные инотропные средства показаны при наличии мерцательной аритмии, возможно также их применение у больных с синусовым ритмом при декомпенсации ХСН. Однако использование препаратов данной группы ограничивается характерными для них побочными эффектами.

Существует достаточное количество негликозидных положительных инотропных средств с различными механизмами действия. Выбор того или иного препарата зависит от конкретной ситуации. Однако ряд препаратов из-за значительного числа побочных эффектов к настоящему моменту не используется. Сегодня достаточно широко применяются допамин и добутамин – стимуляторы бета-адренорецепторов, которые обеспечивают положительный инотропный и хронотропный эффект. Однако поскольку при декомпенсированной СН уже существует гиперактивация симпатической нервной системы, применение этих препаратов лишь усугубляет ситуацию – увеличивается частота сердечных сокращений, потребность миокарда в кислороде, и, наконец, возрастает частота развития нарушений ритма. Представителем другой группы не-



гликозидных инотропных средств – селективных ингибиторов фосфодиэстеразы – является левосимендан. Левосимендан увеличивает чувствительность сократительных белков кардиомиоцитов к кальцию путем связывания с тропонином С. В начале систолы под влиянием тока кальция происходит изменение конформации тропонина С. Препарат соединяется с насыщенным кальцием тропонином С, что ведет к увеличению времени связывания миозина с актином, за счет чего и достигается инотропный эффект. Во время диастолы при снижении концентрации кальция левосимендан отщепляется от тропонина С и не нарушает процесс расслабления миокарда [22, 28, 30, 38]. Поскольку препарат сохраняет активность в кислой среде, он эффективен в условиях гипоксии миокарда [21]. За счет дилатации вен и артерий, включая коронарные, препарат снижает пред- и постнагрузку на сердце и оказывает антиишемическое действие [8, 24, 25, 33, 37, 40].

Период полувыведения препарата составляет около часа. При внутривенной инфузии устойчивая концентрация достигается через 4 часа, а при схеме «болюс + инфузия» – через 2 часа. Стабильная концентрация препарата в крови при инфузии со скоростью 0,05 мкг/кг/мин составляет в среднем около 15 нг/мл, 0,1 мкг/кг/мин – около 30 нг/мл, 0,2 мкг/кг/мин – 55–80 нг/мл. В одном из исследований была изучена эффективность левосимендана в различных дозах. В исследовании участвовал 151 пациент с декомпенсированной ХСН III–IV ФК по NYHA. Целью исследования было определение минимальной гемодинамически эффективной дозы левосимендана. Результаты показали, что даже минимальная доза левосимендана (10-минутный болюс со скоростью 3 мкг/кг/мин и 24-часовая инфузия со скоростью 0,05 мкг/кг/мин) является эффективной. Препарат вызывал увеличение сердечного выброса на 10–40%, снижение давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) на 30%. Гемодинамический эффект левосимендана увеличивался во время проведения инфузии и сохранялся после ее завершения [18].

Фармакокинетика левосимендана в зависимости от тяжести ХСН существенно не меняется. Это справедливо как для болюсного введения, так и для длительной инфузии, включая 24-часовую и 7-суточную [7, 27, 36]. При декомпенсации ХСН отмечена линейная зависимость клиренса и центрального объема распределения препарата от веса [23].

В настоящее время имеется достаточное количество данных о возможности применения левосимендана в различных клинических ситуациях декомпенсированной СН. В 2002 г. опубликованы результаты исследования LIDO [19], в которое были включены 203 пациента, госпитализированных по поводу декомпенсации СН, с низкой фракцией выброса (ФВ). Пациентам вводился левосимендан или добутамин в виде 24-часовой инфузии. Общая смертность у получавших левосимендан в течение 31 суток была достоверно ниже, чем в группе добутамина, – 7,8% и 17% соответственно ($p = 0,049$). Через 180 суток наблюдения смертность в группе левосимендана также была ниже по сравнению с группой добутамина – 26% и 38% соответственно ($p = 0,029$). Частота повторных госпитализаций в группе левосимендана была достоверно ниже, реже возникали нарушения ритма сердца (3,9% против 13%, $p = 0,023$), однако левосимендан достоверно увеличивал частоту развития артериальной гипотонии. В исследовании CASINO изучалась эффективность левосимендана у пациентов с декомпенсированной СН IV ФК по NYHA. Через 6 месяцев наблюдения смертность в группе левосимендана была достоверно ниже, чем в группе добутамина (15,3% и 39,6% соответственно, $p = 0,0001$) [34]. Однако в исследовании SURVIVE у 1327 пациентов, госпитализированных по поводу ОСН, с ФВ левого желудочка $\leq 30\%$ препарат не показал преимуществ в снижении летальности по сравнению с добутамином [32]. В исследовании REVIVE II сравнивалась эффективность левосимендана по сравнению с плацебо у 600 пациентов с декомпенсированной СН. Оценка эффективности проводилась по комбинированной конечной точке в течение

5 дней, на основании чего пациенты были отнесены к группам: «улучшение», «без изменений», «ухудшение». В результате в группе левосимендана число пациентов с улучшением было на 33% больше, а число пациентов с ухудшением на 29% меньше по сравнению с плацебо ($p < 0,015$) [39].

В 2010 г. опубликованы результаты метаанализа 27 рандомизированных исследований эффективности применения левосимендана у пациентов с декомпенсированной СН (3350 пациентов). Летальность в группе лечения левосименданом была ниже (333/1893 (17,6%)) по сравнению с летальностью в контрольной группе (326/1457 (22,4%), $p = 0,001$), частота развития инфаркта миокарда составила 3/493 (0,6%) в группе левосимендана по сравнению с 14/356 (3,9%) в контрольной группе, $p = 0,007$. Также выявлено достоверно большее количество случаев гипотонии в группе левосимендана по сравнению с контрольной (164 (11,1%) и 106 (9,7%) соответственно, $p = 0,02$). Авторы заключают, что левосимендан обладает кардиопротективным эффектом, что проявляется в снижении летальности у данной группы больных [29].

Известно, что повышение тонуса симпатической нервной системы при декомпенсации ХСН является возможной причиной увеличения смертности у данных больных. Поэтому вызывает интерес сравнительное исследование по изучению влияния левосимендана и добутамина на симпатический тонус у пациентов с декомпенсацией ХСН. Исследование было основано на измерении мышечной симпатической нервной активности (MSNA) с помощью прямой микронейрографии. Работу сердца оценивали по данным плетизмографии. Сравнивались показатели до и после введения добутамина и 48-часовой инфузии левосимендана. В исследование было включено 13 пациентов, средний возраст $48 \pm 3,6$ лет. Произведение систолического артериального давления и ЧСС (мм рт. ст. \pm уд/мин) достоверно снижалось после инфузии левосимендана ($p < 0,05$), а сердечный выброс и ударный объем достоверно увеличивались ($p < 0,05$). Было получено достоверное снижение показателя MSNA после инфузии левосименда-



на ($p < 0,01$). В исследовании впервые показано, что левосимендан не оказывает негативного влияния на симпатическую активность [17].

Несмотря на тот факт, что при декомпенсации ХСН бета-адреноблокаторы применяются с осторожностью, использование их может быть оправдано для нивелирования побочных эффектов инотропной терапии. В 2010 г. опубликованы результаты исследования, в котором сравнивали эффективность 24-часовой инфузии левосимендана или 48-часовой инфузии добутамина по данным инвазивного мониторинга гемодинамики у пациентов с декомпенсированной ХСН, получавших в составе терапии адекватную дозу бета-адреноблокаторов. В исследовании было включено 60 пациентов. В результате получено значительное увеличение сердечного индекса и снижение ДЗЛА в обеих группах, причем через 48 ч после начала инфузии сердечный индекс (СИ) был достоверно выше в группе левосимендана ($0,44 + 0,56$ и $0,66 + 0,63$ л/мин/м², $p = 0,04$). Аналогично снижалось и ДЗЛА на фоне инфузии левосимендана по сравнению с добутином через 48 ч ($23,6 + 7,6$ и $28,3 + 6,7$ мм рт. ст., $p = 0,02$). В группе левосимендана достоверно снижался уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP) ($p = 0,03$). Однако гипотония отмечалась достоверно чаще ($p = 0,007$) [11]. Следует отметить, что в упомянутом выше исследовании LIDO применение бета-адреноблокаторов приводило к заметному снижению влияния добутамина на СВ и ДЗЛА, в то время как действие левосимендана даже усиливалось.

Таким образом, можно заключить, что у больных, принимающих бета-адреноблокаторы, левосимендан является более эффективным.

Немаловажное значение в лечении декомпенсированной ХСН имеет восстановление почечной функции и стимуляция диуреза. В исследовании с участием 71 пациента с ХСН IV ФК по NYHA и уровнем креатинина > 300 мкмоль/л на фоне инфузии левосимендана ФК ХСН снижался с $3,9$ до $2,7$ к моменту выписки. Диурез увеличивался с 50 мл/ч до 112 мл/ч, уровень BNP снижался с 1169 пг/мл до 630 пг/мл ($p < 0,0001$) [20]. В дру-

гом исследовании также получено достоверное увеличение скорости клубочковой фильтрации на фоне терапии левосименданом по сравнению с добутином [31]. В исследовании с участием 40 пациентов с ХСН сравнивали эффективность левосимендана и стандартной терапии. Исходно группы были сопоставимы по уровню креатинина и клиренсу креатинина. В течение трех месяцев наблюдения уровень креатинина был достоверно ниже у пациентов, получавших левосимендан [41].

На кафедре скорой медицинской помощи Московского государственного медико-стоматологического университета проведено рандомизированное исследование по изучению эффективности терапии левосименданом у пациентов с декомпенсированной ХСН и резистентностью к диуретикам, включавшее 30 пациентов в возрасте от 50 до 80 лет. Пациенты были рандомизированы на две группы, пациентам первой группы помимо стандартной терапии назначался левосимендан в виде 24-часовой инфузии, вторая группа получала допамин внутривенно в средней дозе $2,2$ мкг/кг/мин. Период наблюдения составил 6 месяцев. Эффективность оценивалась по динамике ФК ХСН, изменению параметров центральной гемодинамики методом импедансной кардиографии. В результате в первой группе симптомы СН регрессировали раньше, чем во второй. Индекс работы ЛЖ к концу часа инфузии в первой группе вырос с $2,9$ до $3,3$ (кг \times м)/м², во второй группе отмечено снижение с $2,6$ до $2,3$ (кг \times м)/м², разница между группами к 1 часу была достоверной ($p = 0,028$). К 24 часам этот показатель в первой группе составил $3,2$ (кг \times м)/м², а во второй – $2,6$ (кг \times м)/м². Сердечный индекс в первой группе исходно составлял $2,3$ л/мин/м², во второй – $2,4$ л/мин/м². В первой группе его увеличение к 10 мин. от начала инфузии составило $2,7$ л/мин/м², к 1 ч – $2,8$ л/мин/м², к 6 ч – $2,9$ л/мин/м², к концу инфузии выявлено увеличение показателя на 26% ($p = 0,025$). Во второй группе наблюдалось достоверное увеличение СИ с $2,4$ л/мин/м² до $2,5$ л/мин/м². Авторы заключили, что у больных ХСН с рефрактерностью к диуретикам терапия левоси-

менданом в сравнении с допамином приводит к более раннему регрессу симптомов СН, более значимому улучшению сократительной функции миокарда.

Одним из доказанных эффектов левосимендана является его позитивное влияние на уровень нейрорганов у больных с сердечной недостаточностью. Известно, что высокий уровень BNP и NT-proBNP является независимым прогностически неблагоприятным фактором у данных пациентов. А. N. Kitsiou, P. Kelepouris и соавт. провели исследование с участием 14 пациентов с ХСН III–IV ФК по NYHA, получавших левосимендан в виде 24-часовой инфузии. Уровень BNP определялся до начала инфузии и через 20–24 ч после ее окончания. Также пациентам проводилась ЭхоКГ в те же сроки. В результате ФВ ЛЖ достоверно выросла с $27,4 \pm 4,3$ до $29,1 \pm 4,7$, а уровень BNP снизился с $1001,4 \pm 233,3$ до $543,7 \pm 181$ ($p < 0,001$) через 20–24 ч от начала введения препарата [26].

При сравнении влияния левосимендана и добутамина на уровень NT-proBNP у 44 пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН и нуждавшихся в инотропной поддержке, через 24 ч в обеих группах отмечено достоверное снижение уровня NT-proBNP. Однако через 48 ч от начала инфузии уровень NT-proBNP в группе добутамина вырос по сравнению с началом исследования, в то время как в группе левосимендана этот показатель продолжал достоверно снижаться [9].

В заключение необходимо отметить, что из всех негликозидных инотропных средств в лечении декомпенсированной СН левосимендан является одним из приоритетных препаратов. Он позитивно влияет на уровень нейрорганов, показатели сократительной функции миокарда. Препарат не оказывает отрицательного влияния на тонус симпатической нервной системы, что выгодно отличает его от других представителей данной группы. Применение левосимендана сопровождается значительным и быстрым регрессом симптоматики декомпенсации СН. Препарат также может использоваться и для разрешения рефрактерности к диуретикам. ☺